

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1907-1908 — N° 121

CUTI-RÉACTION ET OPHTALMO-RÉACTION

leurs applications dans certaines dermatoses

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 15 Juillet 1908

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

GEORGES NETTER

Né le 2 Décembre 1882

à Maiche (Doubs)



LYON

IMPRIMERIE P. GRANGE

2, Rue Jean-Carriès

Juillet 1908

CUTI-RÉACTION
ET
OPHTALMO-RÉACTION

leurs applications dans certaines dermatoses

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1907-1908 — N° 121

CUTI-RÉACTION ET OPHTALMO-RÉACTION

leurs applications dans certaines dermatoses

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

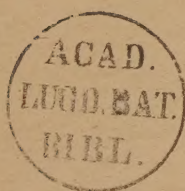
Et soutenue publiquement le 15 Juillet 1908

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

GEORGES NETTER

Né le 2 Décembre 1882
à Maiche (Doubs)



LYON

IMPRIMERIE P. GRANGE

2, Rue Jean-Carriès

Juillet 1908

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ DOYEN.
J. COURMONT ASSESSEUR
DOYEN HONORAIRE : M. LORTET

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CHAUVÉAU, AUGAGNEUR, MONOYER, BONDET, MAYET, SOULIER.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. LÉPINE
Cliniques chirurgicales	TEISSIER
Clinique obstétricale et Accouchements	BARD
Clinique ophtalmologique	PONCET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JABOULAY
Clinique des maladies mentales	FABRE
Clinique des maladies des enfants	ROLLET
Clinique des maladies des femmes	NICOLAS
Physique médicale	PIERRET
Chimie médicale et pharmaceutique	WEILL
Chimie organique et Toxicologie	POLLOSSON (A.)
Matière médicale et Botanique	X...
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	HUGOUNENQ
Anatomie	CAZENEUVE
Anatomie générale et Histologie	BEAUVISAGE
Physiologie	GUIART
Pathologie interne	TESTUT
Pathologie et Thérapeutique générales	RENAUT
Anatomie pathologique	MORAT
Médecine opératoire	ROQUE
Médecine expérimentale et comparée	COLLET
Médecine légale	TRIPPIER
Hygiène	POLLOSSON (M.)
Thérapeutique	ARLOING
Pharmacologie	LACASSAGNE
	COURMONT (J.)
	PIC
	FLORENCE

PROFESSEURS ADJOINTS

Physiologie, cours complémentaire	MM. DOYON
Maladies des oreilles, du nez et du larynx	LANNOIS
Pathologie externe	VALLAS

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Maladies des voies urinaires	MM. ROCHET	agréé
Propédeutique chirurgicale	BERARD	—
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN	—
Chirurgie infantile	NOVE-JOSSERAND	ag.
Hygiène administrative	LESIEUR	—
Accouchements	COMMANDEUR	—
Matière médicale	MOREAU	—
Embryologie	REGAUD	—
Anatomie topographique	PATEL	—

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
BARRAL	TIXIER	PATEL	LAROYENNE
PAVIOT	REGAUD	J. LÉPINE	VORON
SAMBUC	COMMANDEUR	LESIEUR	NOGIER
COURMONT (P.)	GAYET	MARTIN (Etienne)	MOUNEYRAT
CHATIN	MOREL	CAVAILLON	LATARGET, ch.
VILLARD	NEVEU-LEMAIRE		

M. BAYLE, Secrétaire

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Jules NICOLAS, Président ; COLLET, Assesseur ;
P. COURMONT et J. LÉPINE, Agrégés.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

*Témoignage de ma vive affection
et de ma profonde reconnaissance.*

A MA FEMME ET A MON FILS

*Leur chère présence m'a encouragé
et soutenu dans la lutte.*

A MES PARENTS

A MES MAITRES

A MES AMIS

INTRODUCTION

Nous remercions ici notre Président de thèse, Monsieur le Professeur J. Nicolas, qui nous a donné l'idée de ce travail. Nous lui sommes très reconnaissant de la sympathie qu'il n'a cessé de nous témoigner, tant pendant notre séjour à l'Hôpital de l'Antiquaille, qu'à l'occasion de notre thèse.

Nous ne voulons pas oublier non plus nos Maîtres de l'Ecole de Médecine de Besançon qui nous ont donné la plus grande partie de nos connaissances et qui nous ont appris à aimer l'Art Médical.

plus tard, la petite plaie devient le siège d'une rougeur œdémateuse et l'on voit fréquemment apparaître sur celle-ci une sorte de papule qui ressemble assez exactement à la papule de la fausse vaccine. Cette papule s'efface peu à peu par dessiccation, et au bout de huit jours la rougeur disparaît complètement.

M. Vallée (d'Alfort) expérimenta un peu plus tard sur les bovidés la découverte de Von Pirquet et il dit qu'on peut y avoir recours alors même que ces animaux ont été éprouvés une première fois quelques jours auparavant par l'injection sous-cutanée de tuberculine.

A la séance du 17 juin à l'Académie des Sciences, ce même auteur présente une note sur la cuti-réaction comme diagnostic expérimental de la tuberculine.

« Poursuivant les recherches que j'ai entreprises sur les conditions de la cuti-réaction des animaux tuberculeux provoquée par les scarifications imprégnées de tuberculine, j'ai étudié l'influence des divers facteurs sur l'apparition de ce phénomène. Les réactions les plus nettes sont fournies par les scarifications qui, intéressant l'épiderme et une faible épaisseur du derme, donnent un léger suintement sanguin. Les scarifications s'entourent de très beaux bourrelets, œdémateux dès la trente-sixième heure, qui deviennent ensuite d'aspect papuleux. La réaction est alors parfois si intense que son aspect rappelle celui des lésions de tuberculose verruqueuse de la peau humaine. En se flétrissant, les papules fournissent des squames épidermiques adhérentes, dont l'arrachement, quelquefois douloureux, laisse à nu une surface suintante. Ces

altérations persistent le plus souvent durant de longs jours ; la réaction conserve alors toute sa valeur démonstrative durant dix, quinze ou vingt jours.

Les scarifications tuberculinisées qui intéressent trop profondément le derme, aboutissent à la production d'une cuti-réaction très nette encore, mais d'un type différent de la précédente : l'épaississement l'induration œdémateuse, avec vive sensibilité de toute la région cutanée scarifiée, constituent ici des signes prédominants.

La cuti-réaction n'est pas nettement obtenue chez les tuberculeux (cobayes, bovidés ou chevaux), si on se contente de badigeonner de tuberculine une région cutanée encore sous le feu du rasoir, mais non scarifiée ; la mise en contact avec la tuberculine des couches profondes de l'épiderme et superficielles du derme paraît indispensable à la manifestation de la cuti-réaction. La netteté de celle-ci est parallèle à celle de la réaction consécutive aux inoculations hypodermiques de tuberculine. Les plus belles cuti-réactions sont offertes par les sujets qui réagissent avec une grande intensité à cette dernière intervention.

Les bovidés tuberculeux semblent inaptes à fournir, de façon constante, des cuti-réactions en série si plusieurs semaines ne séparent pas deux opérations successives. De huit animaux cuti-réactionnés avec résultats positifs, puis sollicités à nouveau huit jours plus tard, un seul a répondu nettement ; chez les sept autres le résultat fut nul ou d'interprétation malaisée.

Ainsi que je l'ai exposé précédemment, la cuti-réaction se dessine fort mal ou même n'apparaît pas

chez les sujets tuberculeux qui reçoivent de la tuberculine en même temps, et par la voie hypodermique et par la scarification. De même l'injection sous-cutanée de tuberculine pratiquée un, deux ou trois jours avant la recherche de la cuti-réaction entrave la manifestation de celle-ci.

Tout au contraire chez cinq bovidés tuberculeux en pleine cuti-réaction depuis cinq jours, l'inoculation sous-cutanée de tuberculine m'a fourni de superbes réactions thermiques ».

M. le Professeur Nicolas a fait des expériences de cuti-réaction chez des malades de son service à l'hospice de l'Antiquaille. Il s'est servi, pour ces expériences, d'une tuberculine à 1 pour 100 venant de l'Institut Pasteur de Paris.

Voici la technique employée par M. le Professeur Nicolas :

« Après nettoyage de la peau à l'alcool-éther, nous mettons sur l'avant-bras du malade une goutte de la solution de tuberculine à 1 pour 100; nous servant pour cela d'un compte-goutte préalablement rempli, ce qui rend les cuti-réactions en série très rapides et sans danger, puis nous pratiquons en un point une seule scarification au vaccinostyle, suffisamment profonde, comme l'indique Vallée, pour qu'il se produise à son niveau un léger suintement sanguin. Nous laissons à l'air pendant une dizaine de minutes et recouvrons ensuite d'un pansement aseptique ».

Si toutes ces précautions sont suffisamment bien prises, on voit la réaction qui commence à se montrer après un temps assez variable, au bout de quel-

ques heures, pour atteindre son maximum, la plupart du temps au bout de 24 heures et plus rarement au bout de 48 heures.

A la suite des travaux de Von Pirquet et de Vallée, il vint à l'idée d'un vétérinaire allemand, Wolff-Eissner, de rechercher ce qui se passerait dans l'œil d'un bovidé si on y instillait une goutte de tuberculine. Cette idée lui permit de faire le premier la découverte de l'ophtalmo-réaction.

Il instilla sur la conjonctive oculaire d'un animal une goutte de la solution de tuberculine glycinée au 1/10 et il vit apparaître des réactions oculaires tellement intenses qu'il jugea cette méthode absolument impraticable, même en art vétérinaire. Et ce fut le mérite de M. le Professeur Calmette, de montrer qu'avec les solutions de tuberculine étendues et non glycinées, l'ophtalmo-réaction était si faible que rien ne pouvait plus s'opposer à son emploi chez l'homme.

« Afin d'éviter, dit M. le Professeur Calmette, les effets irritants de la glycérine sur la conjonctive, nous avons fait exclusivement usage d'une solution de tuberculine sèche, précipitée par l'alcool à 95° dans l'eau distillée stérilisée. La solution était à 1 pour 100 et fraîchement préparée ; on en instillait une goutte dans un seul œil de chaque sujet.

Déjà cinq heures après l'instillation, parfois même après trois heures, tous les tuberculeux présentent une congestion très apparente de la conjonctive palpébrale, elle prend une teinte rouge vif et devient le siège d'un œdème plus ou moins intense, la caron-

cul se gonfle, rougit, et se couvre d'un léger exsudat fibrineux. L'injection vasculaire s'accroît peu à peu et s'accompagne de larmoiement. Au bout de six heures la réaction fibrineuse devient plus abondante, elle se rassemble en filaments dans le cul-de-sac conjonctival inférieur. Le maximum de la réaction a lieu entre six heures et dix heures. Les sujets n'accusent aucune douleur, mais seulement un peu de gêne avec sensation de légère cuisson et quelques troubles de la vision en rapport avec l'abondance de l'exsudat. Chez les enfants, au bout de dix-huit heures, et chez les adultes au bout de vingt-quatre à trente-six heures, les phénomènes de congestion s'atténuent insensiblement, puis finissent par disparaître.

Chez les sujets sains ou chez ceux qui sont porteurs d'affections non tuberculeuses, l'instillation de tuberculine reste complètement inoffensive ».

Les premiers essais d'application de la méthode de Calmette furent faits par MM. les Docteurs Grasset et Rimbaud, de la Faculté de Montpellier. Après avoir instillé dans un seul œil de chaque malade une goutte de tuberculine, ils eurent les résultats suivants, sur un ensemble de trente et un malades. Sur huit sujets tuberculeux avérés, la réaction a été positive sept fois, négative une fois ; il s'agit d'une femme qui présente de la pleuro-bronchite bilatérale, traînant depuis plusieurs mois et chez laquelle on n'avait jamais pu trouver de bacilles de Koch dans les crachats.

Sur quinze sujets ne présentant cliniquement aucune trace de tuberculose, la réaction a été négative

quatorze fois et positive une fois, chez un épileptique absolument indemne en apparence de toute atteinte tuberculeuse.

Enfin, dans huit cas cliniquement douteux, la réaction a été positive cinq fois et négative trois fois.

Après ces auteurs, de nombreux expérimentateurs ont cherché l'ophtalmo-réaction sur des séries de malades tuberculeux ou non, et ont constaté des réactions positives plus ou moins intenses, avec quelquefois des accidents assez graves, tels que nous le décrirons plus loin.

Le promoteur de la méthode a cherché à la perfectionner, et voici ce que M. le Professeur A. Calmette disait dans sa communication à l'Académie de Médecine, dans sa séance du 14 janvier 1908 :

« Dès mes premiers essais, j'avais été conduit à abandonner l'usage de cette tuberculine brute, par la constatation que, dans certains cas, la glycérine et les corps étrangers qu'elle renferme (cires, graisses, peptones, etc.) irritent la conjonctive et produisent de fausses réactions, d'une interprétation difficile. Je m'étais donc décidé à ne faire usage que de tuberculine purifiée par trois précipitations successives à l'alcool à 95° et par dessiccation dans le vide. La substance ainsi obtenue, débarrassée le plus possible d'impuretés, est redissoute dans l'eau salée physiologique, à la dose de 1 pour 100 qui constitue la solution mère. On peut étendre celle-ci de son volume d'eau, si on juge utile de la ramener à 1 pour 200. On peut aussi la renfermer après dissolution à 1 pour 100 ou à 1 pour 200 dans des ampoules stériles dont la conservation est indéfinie.

Une seule goutte de l'une ou l'autre de ces solutions, introduite par instillation dans l'angle interne de l'un des yeux, suffit à produire, si le sujet est tuberculeux, la réaction caractéristique. Chez les enfants, M. Comby montre que la réaction est beaucoup plus sensible et en raison même de cette sensibilité, il conseille de n'employer chez eux que la solution à 1 pour 100 qui donne des résultats plus nets.

« On compte que plusieurs centaines de mille de sujets ont déjà été soumis à l'épreuve de l'ophtalmo-réaction, et que celle-ci fournit des réactions aussi exactes que celles de la cuti-réaction de Von Pirquet. Bien qu'il en ait été fait un peu inconsidérément usage, et que l'on n'eût pas toujours pris soin d'éviter, par des lavages antiseptiques appropriés, l'introduction ultérieure de germes infectieux dans l'œil pendant la réaction thermique, c'est à peine si on a pu accuser cette méthode de quelques accidents de conjonctivite persistante, et de kératite ulcéreuse. Chacun doit reconnaître aujourd'hui que ces accidents ne sauraient être attribués à la tuberculine, et qu'ils résultent de ce fait, qu'à la faveur de la légère inflammation conjonctivale chez les sujets qui ont réagi, des germes infectieux préexistants ou importés (bacilles de Wecks, staphylocoques ou gonocoques), ont pu s'implanter dans la muqueuse, et y produire secondairement des désordres plus ou moins graves. On eut évité sûrement ces accidents, si l'on avait pris soin d'employer des compte-gouttes individuels, ne contenant que de la tuberculine stérilisée, au lieu

de se servir de solutions plus ou moins récentes, dont l'altération à l'air libre est très rapide ».

M. de Lapersonne dit dans la *Presse Médicale* du 7 décembre 1907, que l'ophtalmo-diagnostic ne présente pas de danger pour l'œil sain et que, avec les précautions usuelles de propreté, son emploi est inoffensif, sauf peut-être chez les gens âgés et chez ceux qui sont atteints de lésions tuberculeuses du globe de l'œil, superficielles ou profondes.

L'ophtalmo-réaction a permis dans bien des cas, où cliniquement on ne pensait pas à la tuberculose, de la diagnostiquer. Ces faits ont été démontrés par des autopsies. M. Comby a publié dix observations de ce genre, recueillies à l'Hôpital des Enfants malades.

Dans tous les cas où la réaction est positive, M. Calmette dit qu'il existe toujours une lésion tuberculeuse; elle peut être difficile à trouver, et être par exemple localisée au niveau d'un ganglion mésentérique ou péribronchique, et qu'en cherchant bien on finit par la trouver.

Sur les bovidés ce fait est toujours vérifié: « Tous les animaux tuberculeux ne réagissent pas à la tuberculine soit en injections sous-cutanées, soit en instillation dans l'œil, mais tous les animaux qui réagissent à l'une ou à l'autre méthode sont des animaux tuberculeux ».

Il faudrait en pratique effectuer l'examen des sujets soumis à l'ophtalmo-diagnostic, au moins à trois reprises: six ou huit heures, vingt-quatre ou quarante-huit heures après l'instillation de la goutte de tuberculine. On la fait dans un œil, et on compare

attentivement la couleur de la caroncule de l'œil traité, avec celle de l'œil non traité. Lorsque la réaction est positive, quel qu'en soit le degré, et même s'il n'y a ni rougeur de la conjonctive, ni larmolement, la caroncule de l'œil traité présente une teinte rouge foncée caractéristique. Quand la réaction est négative, la caroncule de l'œil traité reste de coloration normale. Il ne semble pas à M. le Professeur Calmette que l'intensité de la réaction soit en raison directe de l'étendue de la gravité des lésions. Elle est pourtant en général plus accentuée et plus hâtive chez les enfants ou chez les adultes qui présentent des lésions commençantes, à peine décelables cliniquement. Les tuberculeux avérés réagissent parfois tardivement et moins nettement. Les tuberculeux cachectiques ne réagissent pas du tout.

« On ne peut plus guère espérer que la réaction ophtalmique, suivant qu'elle se manifeste légère ou intense, permette d'établir avec certitude le pronostic des affections tuberculeuses. Tous les sujets porteurs d'une lésion tuberculeuse en évolution sont capables de fournir une réaction nettement positive ».

Chez les malades cliniquement tuberculeux, l'ophtalmo-diagnostic n'est que rarement en défaut, alors que les non tuberculeux ne présentent aucune réaction.

Dans la *Province Médicale* du 12 octobre 1907, M. le Docteur Fernand Arloing, en collaboration avec M. le Docteur Dumarest, du Sanatorium d'Hauteville, étudient les phénomènes concomitants de l'ophtalmo-réaction ; contrairement à ce qu'avaient dit Letulle, Montagnon, Métraux, ces auteurs ont trouvé,

neuf fois sur quarante et une ophtalmo-réactions, une élévation thermique, qu'ils croient dûe à l'instillation même de la tuberculine. Ils ont noté également de la dilatation pupillaire de l'œil instillé, avec un léger degré de paresse, à l'influence de la lumière et de l'accommodation. Ils ont remarqué que la mydriase accompagne ou suit de peu le maximum de la réaction.

Contre les phénomènes congestifs des réactions trop intenses, ces auteurs ont employé des collyres à l'adrénaline à 1 pour 3000, en y associant dans trois cas le chlorhydrate de cocaïne à 1 pour 30.

A propos de la spécificité de l'oculo-réaction à la tuberculine, M. Fernand Arloing, à la séance du 25 janvier 1908 à la Société de Biologie, publie la note suivante :

« Dans mes applications à la clinique de l'ophtalmo-réaction à la tuberculine, j'ai été vivement frappé par les réactions oculaires positives, offertes par les typhiques et par certaines modalités de l'oculo-réaction chez les tuberculeux. J'ai émis alors dans diverses publications, l'hypothèse que la réaction oculaire à la tuberculine, se produisait surtout chez les individus en état « d'intoxinisation », c'est-à-dire dont l'organisme est imprégné et sensibilisé par une toxine quelconque, à condition qu'elle jouisse de propriétés vaso-dilatatrices. En effet, le phénomène de l'oculo-réaction est réductible à un acte organique vasomoteur. Il se produit par une toxine vaso-dilatatrice, la tuberculine, chez un sujet dont les centres nerveux vaso-dilatateurs sont sensibilisés par une intoxication

tuberculeuse, et préparés de ce chef à réagir à des incitations périphériques de même ordre.

« Un grand nombre de toxines microbiennes possédant un pouvoir vaso-dilatateur analogue à celui de la tuberculine, je pouvais espérer développer expérimentalement l'aptitude à réagir à la tuberculine instillée sur la conjonctive, chez des animaux non tuberculeux, mais empoisonnés par ces diverses toxines ».

C'est en effet ce que l'auteur a constaté dans de nombreuses expériences faites sur quatre lots de lapins qui reçurent, le premier lot de la tuberculine, le deuxième de la toxine du bacille d'Eberth, le troisième de la toxine staphylococcique, le quatrième enfin de la toxine diphtérique. Or ces diverses toxines, toutes vaso-dilatatrices, ont été capables de créer chez ces lapins indemnes de tuberculose — vérification ayant été faite préalablement à la tuberculine — l'aptitude à réagir localement à la tuberculine. La toxine éberthienne a même développé la capacité réactionnelle à la tuberculine d'une façon plus active que la tuberculine elle-même.

« Donc, conclut l'auteur, à un moment donné d'une imprégnation toxinique, des sujets non tuberculisés, ont offert une réaction oculaire positive, qui aurait pu faire conclure à tort à l'existence d'une tuberculose en évolution. L'oculo-réaction à la tuberculine n'est donc pas spécifique. Elle n'a pas une valeur révélatrice absolue. D'autres toxines que la tuberculine peuvent créer chez des sujets soumis à leurs effets, la capacité de réagir au niveau de leur conjonctive. Pourtant, la tuberculine semble mieux adaptée à

engendrer cette capacité, mais cela ne constitue pas la spécificité dans le sens rigoureux du mot ».

Les phénomènes se passent ainsi, l'oculo-réaction ne peut avoir, en clinique, la valeur diagnostique qu'on lui a attribuée.

Dans le bulletin de l'Académie de Médecine (séance du 21 janvier), M. Delorme, directeur du Service de Santé, présente une note sur l'ophtalmo-diagnostic dans l'armée.

« Dès que M. Calmette, de Lille, eut fait connaître les conditions de l'emploi de l'ophtalmo-réaction, et affirmé, avec son innocuité, la portée de ses enseignements, certains, eurent chez nous, la pensée de s'en servir chez les jeunes incorporés comme moyen de contrôle de la valeur du contingent. Ils oublièrent les raisons pour lesquelles on avait dû abandonner les injections de tuberculine dans la garde prussienne, dont les hommes, sélectionnés, réagissaient dans une proportion inquiétante pour le prestige de leur corps et de l'armée; ils méconnaissaient la valeur de l'expérience de Ludwig qui, avec cette même tuberculine, obtenait 65 pour 100 d'inoculations positives sur de jeunes sujets vigoureux, bien choisis, du contingent bosniaque et herzégovinien. Dans notre armée, l'ophtalmo-réaction, comme l'injection similaire de tuberculine, eut amené la fonte, la ruine du contingent. L'idée ne pouvait donc avoir et n'eut pas de suite.

Pour faire bénéficier le soldat, un soldat, de la cessation de ce service obligatoire personnel, regardé par un si grand nombre comme une charge, il paraît

indispensable : 1° que le procédé d'investigation qui va donner une signification tuberculeuse à des troubles fonctionnels distants et mal définis, soit impeccable — 2° qu'il ne se contente pas d'affirmer un diagnostic général de tuberculose, mais qu'il fixe un diagnostic localisé de tuberculose, qu'il désigne l'organe important qui est touché, c'est-à-dire le poumon ».

Pour M. Delorme, ni la cuti-réaction, ni l'ophtalmo-réaction n'arrivent à ce résultat, et d'ailleurs le tableau des erreurs diagnostiques est bien fait pour faire rejeter ce moyen de diagnostic : MM. Soucques, Marie de Villejuif, Etienne de Nancy, Lenoble de Brest, nous parlent de séries de malades atteints d'hémiplégie, de maladie de Parkinson, des paralytiques généraux, des déments, des épileptiques, des névralgiques, des saturnins, des typhiques, des syphilitiques, des angineux, des malades atteints de bronchite simple ou de n'importe quelle autre manifestation pulmonaire, de kystes du foie, de carcinômes, de varices, etc., etc., voire de gâle, donnent des réactions positives de sorte qu'on peut dire qu'il n'est pas un malade dont l'affection rentre dans un des cadres d'un traité de pathologie externe ou interne, qui ne puisse être étiquetée tuberculeuse. La tuberculine, affirme la tuberculose, chez des sujets cliniquement sains parce que les porteurs de lésions insoupçonnées sont légion, qu'ils sont représentés par les deux tiers des hommes, quels qu'ils soient. D'une façon générale, la méthode est inattaquable souvent dans ses résultats positifs, mais ce sont les déductions, les interprétations de ces réactions qui exposent à l'erreur

et si on ne tire pas ces déductions, la méthode n'a plus de portée pratique. Si la méthode est inattaquable chez les enfants, il n'en est pas de même chez un grand nombre d'adultes et de vieillards. De plus elle est souvent négative, chez des caverneux et des gens cliniquement tuberculeux ».

Les accidents auxquels expose l'ophtalmo-réaction sont parfois très intenses. Nous reparlerons plus loin de ce fait à propos d'un cas qui fut observé dans le service de M. le Professeur Nicolas.

En résumé, M. Delorme conclut :

« 1° A l'enthousiasme de la première heure, succède pour l'emploi de la tuberculine (sub- ou cuti-réaction, ophtalmo-réaction) un sentiment de réserve assez général (Netter).

2° Scientifiquement vraies, ces méthodes ne sauraient être employées seules. N'ayant de valeur qu'autant qu'elles complètent une série de symptômes concordants, elles exposent souvent à des erreurs d'interprétation.

3° En apparence, précieuse pour le diagnostic, chez le soldat, des tuberculoses pulmonaires au début, l'ophtalmo-réaction donne lieu à des interprétations cliniques et surtout médico-légales erronées.

4° Les accidents locaux qu'elle provoque du côté de l'œil, pour rares qu'ils soient, imposeraient encore des réserves à son usage.

5° Dans un milieu comme l'armée, ou par respect pour l'homme, on demande la suppression des diagnostics écrits sur les billets d'entrée dans nos hôpitaux, il ne semblerait pas permis à un médecin

militaire d'infliger à un malade l'angoisse d'un diagnostic terrible, de la dernière évidence pour lui, ou par lui, et qui pèserait à jamais sur son moral ».

M. Calmette répond à cette note en disant :

« Comme M. Simonin, j'ai pris soin d'ajouter qu'il ne fallait pas éloigner de l'armée, sous prétexte de réaction positive à l'ophtalmo-diagnostic, les sujets d'apparence robuste, indemnes de troubles fonctionnels, auxquels les exercices physiques et l'entraînement progressif sont le plus souvent favorables ».

« Je n'ai rien demandé de plus, car je n'ignorais point les résultats de l'expérience faite par Ludwig avec la tuberculine en injection sous-cutanée, dans la garde prussienne, et M. Delorme m'accuse à tort de vouloir faire éliminer ceux qu'il appelle « latents » imminents et suspects de tuberculose pulmonaire. Je n'ai jamais nié que l'étude attentive du malade, que la clinique, dût rester maîtresse de la décision à prendre. Mais qui pourrait désirer que la clinique se prive actuellement des procédés scientifiques d'investigation, dont chacun de nous s'efforce d'accroître le nombre, la puissance et la précision ».

M. Calmette estime que le devoir du médecin est de renseigner son malade, au sujet d'une tuberculose au début, de façon que ce malade puisse, par un traitement approprié, arrêter la marche de la maladie et arriver ainsi à la guérison d'une affection curable d'autant mieux qu'elle est soignée plus tôt.

Quant aux accidents du côté de l'œil, il suffirait, pour les éviter, d'assurer la propreté de l'œil, et d'employer de la tuberculine aseptique.

DEUXIÈME PARTIE

APPLICATION DES MÉTHODES DANS CERTAINES DERMATOSES

Maintenant que nous avons fait, d'une façon un peu écourtée, l'historique de la question de la cuti-réaction et de l'oculo-réaction, nous allons exposer les résultats obtenus par M. le Professeur Nicolas et par M. P. Gauthier, à la clinique des maladies cutanées et vénériennes de l'Antiquaille de Lyon.

Ces auteurs ont divisé l'étude des réactions à la tuberculine en trois parties. Dans une première partie, ils se sont occupés de la cuti-réaction ; dans une seconde partie, ils ont traité l'ophtalmo-réaction, et dans une troisième partie ils ont comparé les résultats obtenus dans les deux premières.

MM. J. Nicolas et Gauthier ont pratiqué la cuti-réaction en série, chez les malades de la Clinique dermatologique :

1° Chez tous les sujets atteints de tuberculose cutanée typique ;

2° Chez les malades qui présentaient des dermatoses susceptibles de reconnaître dans certains cas une origine tuberculeuse ;

3. Enfin, indistinctement chez des malades hospitalisés pour des affections cutanées absolument étrangères à la tuberculose.

« Nous avons utilisé pour nos recherches une solution de tuberculine à 1 pour 100 préparée à cet effet, et mise obligeamment à notre disposition par l'Institut Pasteur de Paris. Nous choisissons pour faire nos scarifications la face antérieure de l'avant-bras, région où il est particulièrement aisé de suivre et d'observer les phases successives de la réaction.

En suivant une technique telle que nous l'avons exposée dans l'historique, on obtient, au bout de vingt-quatre à quarante-huit heures, la réaction à la tuberculine.

Cette réaction est variable d'intensité et présente une série de degrés. C'est parfois une simple rougeur des bords de la ligne de scarification, d'autres fois les bords sont durs, œdémateux, formant une large papule à tendance ulcéreuse.

On peut diviser l'intensité des réactions en trois variétés : une réaction légère, une réaction moyenne, une réaction intense.

Dans la réaction légère, on constate la simple apparition d'une légère papule de teinte rosée. Cette papule est légèrement infiltrée. Cette infiltration est perceptible quand on passe légèrement le doigt à la surface de la papule. Cette papule disparaît au bout de quatre à sept jours, sans que l'on puisse remarquer une desquamation. Dans le nombre des cuti-réactions qui ont été faites, cette forme légère a été constatée sept fois.

Dans la réaction moyenne on constate, en général après vingt-quatre heures, l'apparition d'une papule d'un diamètre de quatre à cinq millimètres. Cette papule est plus foncée que la précédente. L'infiltration est cette fois beaucoup plus nette et très facilement perceptible au toucher. La papule commence à pâlir au bout de deux à quatre jours. Puis elle desquamme peu à peu, si bien qu'au bout de cinq à quinze jours il ne reste plus trace de la réaction. La forme moyenne fut constatée vingt-quatre fois.

Dans la forme intense on constate l'apparition d'une large papule rosée, d'apparence urticarienne, présentant une infiltration relativement considérable. Cette papule est très surélevée au-dessus du niveau de l'épiderme, dure et très facilement perceptible par le toucher. Autour de cette papule existe une zone inflammatoire d'une teinte rouge très accusée. Cette zone inflammatoire dure peu et disparaît en général au bout de vingt-quatre à trente-six heures. Rapidement, au centre de la papule, au voisinage de la scarification, apparaissent quelques vésicules, donnant bientôt naissance à une croûte brunâtre qui est lente à tomber, et qui laisse au dessous d'elle, lorsqu'on l'arrache, une légère ulcération.

Cette ulcération se cicatrise peu à peu, la papule s'affaisse, pâlit et disparaît par desquamation. Les squames sont en général très adhérentes.

« Dans aucun cas la lésion n'a présenté l'aspect de la tuberculose verruqueuse, ainsi que l'avait signalé Vallée dans quelques réactions particulièrement vives ».

Cette forme de réaction est celle qui est la plus longue avec un minimum de quinze jours et un maximum d'environ trois semaines. C'est d'ailleurs la moins fréquente, elle n'a été constatée que trois fois sur un total de trente-quatre réactions positives.

« D'ailleurs cette distinction schématique ne correspond pas à la réalité, car il existe tous les degrés de transition entre ces différentes formes. De même, il existe entre les réactions légères qui présentent encore des caractères spécifiques et les réactions absolument nulles, quelques faits d'une interprétation un peu délicate : ce sont ces cas où il apparaît au bout de vingt-quatre ou quarante-huit heures un peu de rougeur seulement le long des bords de la scarification, sans papulation ni œdème. Faut-il voir là des réactions encore positives? Nous les avons notées comme douteuses et serions plutôt disposés à les considérer comme négatives, car il n'y a vraiment là rien de spécifique et ce semble être simplement le résultat d'une irritation quelconque. Nous pensons en effet que les réactions positives présentent une individualité bien déterminée, et qu'elles ne sauraient être dûes à une cause irritante banale (traumatisme, glycérine sublimée, etc...).

« D'ailleurs récemment, Ferrand et Lemaire ont bien établi la spécificité de la cuti-réaction à la tuberculine en étudiant ses caractères cliniques et histologiques, et en montrant les différences qu'elle présentait avec les réactions cutanées provoquées par diverses substances irritantes (glycérine, glycérine sublimée, etc...)

Ce qu'il y a de très intéressant dans l'étude de la

cuti-réaction, c'est que dans aucun cas, même dans les plus intenses, il n'y a de retentissement ganglionnaire. Les phénomènes locaux ne présentent aucun danger sinon celui de l'infection. Il y a simplement un peu de rougeur et de prurit. Nous pouvons donc dire dès maintenant que puisqu'elle ne provoque jamais d'accidents, puisque la technique de son emploi est simple, puisqu'elle est bien supportée par le malade, elle pourra servir à la recherche du diagnostic de la tuberculose.

La cuti-réaction a été faite à la Clinique de dermatologie et des maladies vénériennes de l'Antiquaille, sur un total de soixante-sept malades.

Dans un premier groupe, les malades, au nombre de neuf, étaient atteints de tuberculose cutanée typique : huit étaient atteints de lupus vulgaire, un de tuberculose verruqueuse. Parmi les premiers, deux ont présenté une réaction intense, quatre une réaction moyenne, et les deux autres une réaction légère. Le malade atteint de tuberculose verruqueuse avait en même temps de la lèpre nerveuse et a présenté une réaction positive d'intensité moyenne.

En somme, on se rend compte que dans cette série de malades qui tous cliniquement pouvaient être considérés comme des tuberculeux, la réaction a toujours été positive. Les deux réactions intenses ont été observées chez deux enfants de huit à dix ans, qui tous deux étaient atteints de lupus de la face. Ce fait nous amène à penser que chez les enfants la cuti-réaction serait plus sensible.

Grâce aux précautions aseptiques prises, on n'a

constaté chez ces malades l'apparition d'aucun phénomène d'irritation ou de congestion, contrairement à ce que l'on observe habituellement à la suite d'injection de tuberculine dans les cas du même ordre.

Le second groupe comprenait quatre malades atteints de dermatoses ayant une certaine parenté avec la tuberculose, deux lupus érythémateux, un prurigo de Hébra, un prurigo de nature indéterminée, une érythrodermie ichtyosiforme et neuf psoriasis.

L'un des lupus érythémateux a présenté une réaction positive et intense ; mais le malade qui en est porteur est en même temps très suspect de tuberculose pulmonaire torpide, bronchites à répétition, avec respiration saccadée et submatité à un sommet. L'autre lupus érythémateux a présenté une réaction négative.

Un cas de prurigo de Hébra typique chez un enfant de six ans, a présenté une réaction négative.

Un enfant de huit ans, atteint d'érythrodermie ichtyosiforme congénitale, a présenté une réaction négative.

Un prurigo de nature indéterminée chez une jeune fille de seize ans nous a donné elle aussi une réaction négative.

Ces trois malades, qui cliniquement ne présentaient aucune trace de tuberculose, nous ont tous les trois donné une réaction négative.

Dans ce même groupe on a fait la cuti-réaction chez neuf malades atteints de psoriasis. Deux d'entre eux avaient un rhumatisme chronique déformant très accentué, deux autres étaient cliniquement des tuberculeux, les cinq autres pouvaient être considérés

comme non tuberculeux cliniquement. Sur neuf malades, quatre fournirent une réaction positive, les cinq autres négative.

« On voit donc que presque $\frac{1}{3}$ de ces malades réagit positivement. Cette proportion de $\frac{1}{3}$ est supérieure à celle que nous obtenons chez les malades du groupe suivant dans les mêmes conditions (qui n'est que de $\frac{1}{4}$). S'il était vrai que les cuti-réactions positives décèlent des tuberculoses latentes quand elles ont lieu chez des sujets prétendus sains — ce qui n'est pas encore démontré — on pourrait en induire que les malades atteints de psoriasis sont plus fréquemment que d'autres des tuberculeux latents. Mais ce n'est là malgré tout qu'une simple hypothèse ».

Les sujets du troisième groupe, tous adultes, ont été pris au hasard dans le service de la Clinique dermatologique. Ils étaient au nombre de quarante-quatre. Vingt d'entre eux ont présenté une réaction positive, vingt-deux ont présenté une réaction négative et deux autres ont donné une réaction douteuse.

Ces malades pouvaient être divisés en trois catégories, une première comprenant les tuberculeux cliniquement, une seconde comprenant les malades suspects, et enfin une troisième catégorie qui ne présentait que des malades non tuberculeux cliniquement.

Dans la première catégorie, tous les malades ont eu une réaction positive. Ils étaient au nombre de neuf.

Dans la seconde, sur sept malades, quatre ont présenté une réaction positive, les trois autres une négative.

Enfin dans le troisième groupe, sur vingt-huit malades, dix-neuf réactions ont été négatives, deux ont été douteuses et les sept autres ont été positives.

Par conséquent, disent MM. Nicolas et Gauthier, 1/4 des sujets cliniquement sains nous ont donné des réactions positives. Cette proportion est sensiblement inférieure à celle de 35 pour 100 que donne Von Pirquet lui-même, et cependant cette dernière fut obtenue chez des enfants de huit à quatorze ans, alors que la nôtre l'a été chez des adultes, ce qui est en contradiction avec cette opinion que la cuti-réaction positive devient d'autant plus fréquente que l'âge augmente.

« Quoiqu'il en soit, il convient donc de n'accorder aux renseignements fournis par la cuti-réaction qu'une valeur très relative, aussi longtemps du moins qu'il ne sera pas prouvé que, chez les sujets cliniquement indemnes, les réactions positives décèlent une tuberculose latente. Par contre, les réactions négatives nous semblent avoir une plus grande valeur car dans nos expériences, toutes les tuberculoses cliniquement appréciables et dont aucune d'ailleurs, n'était à une phase avancée et grave, ont donné lieu à des réactions positives ».

OPHTALMO-RÉACTION

Après avoir observé les résultats obtenus par la cuti-réaction, MM. Nicolas et Gauthier ont cherché à savoir ce qu'on pourrait obtenir par l'ophtalmo-réaction. Leurs expériences ont porté sur dix-neuf malades de la clinique.

Ils ont employé la tuberculine test de l'Institut Pasteur de Lille. Chaque tube renferme 0,005 de tuberculine sèche précipitée par l'alcool; en ajoutant dix gouttes d'eau distillée par tube, on obtient la solution indiquée à 1 pour 100. On instille alors une goutte de cette solution dans l'un des yeux du malade, en ayant soin de faire tomber la goutte près de l'angle interne. La réaction, si elle est positive, apparaît de la troisième à la sixième heure. MM. Dumarest et Arloing ont signalé deux cas qui ne sont apparus qu'au bout de trente-six heures et un cas au bout de quarante-huit heures.

La réaction est d'une intensité variable suivant les sujets. Chez deux sujets, un lupus vulgaire et un angiokératôme, la réaction fut légère. Dans ce cas, on a simplement un peu de rougeur de la caroncule

et de la conjonctive palpébrale inférieure. Aussi, pour se rendre compte de la réaction, faut-il prendre comme terme de comparaison l'œil non instillé. Dans ces deux cas, le maximum de la réaction existait entre la sixième et la neuvième heure. Tout avait disparu au bout de vingt-quatre heures.

Dans quatre autres cas, deux tuberculoses cutanées, un lupus érythémateux, et un psoriasis, la réaction fut nettement accusée et sensiblement appréciable : il y avait injection vasculaire de la conjonctive bulbaire et palpébrale avec léger œdème du cul-de-sac inférieur, un peu de larmolement et de gêne sans douleur véritable. Tout s'atténua au bout de quarante-huit heures, et au cinquième jour tout avait disparu, sauf une légère rougeur du cul-de-sac inférieur qui ne se dissipa que lentement.

Si la réaction n'était jamais plus intense, nous aurions peut-être dans l'ophtalmo-réaction positive un moyen de diagnostiquer une tuberculose non décelable cliniquement. Mais comme nous allons le voir, il n'en est malheureusement pas toujours ainsi, et fréquents relativement sont des accidents très appréciables.

« Dans le cas de lupus tuberculeux de la face, nous avons observé une réaction vraiment violente : dès la sixième heure, injection vasculaire de toute la conjonctive, avec œdème marqué du cul-de-sac inférieur, larmolement et abondante exsudation fibrineuse rassemblée en filaments dans ce cul-de-sac, rétrécissement de la fente palpébrale ; dans ces réactions intenses, ni dans les autres, nous n'avons constaté la

mydriase sur l'existence de laquelle Dumarest et Arloing ont attiré l'attention (ces auteurs l'ont rencontré six fois sur quarante et un cas). Enfin il est des phénomènes subjectifs pénibles : cuisson, gêne véritablement douloureuse, photophobie. Ces divers symptômes furent très tenaces ; les sensations désagréables durèrent environ quatre jours, les autres manifestations ne disparurent totalement qu'au bout de huit à dix jours. De plus, chez une de ces malades, nous avons assisté, à partir du deuxième jour, au développement de phlycténules sur la partie inférieure du limbe de la cornée ; cette complication s'accompagne de tout le cortège symptomatique si pénible de la kératite phlycténulaire. Pendant une douzaine de jours la malade souffrit très vivement de son œil, la cocaïne ne lui apportant qu'un soulagement très passager. Le douzième jour les phlycténules avaient disparu, à partir de ce moment l'injection conjonctivale s'apaisa. Mais l'œil restait toujours un peu rouge et voici que de nouveau, au vingt-cinquième jour, cette malade fait spontanément une nouvelle poussée phlycténulaire plus étendue que la première.

C'est à ce moment que nous arrivions dans le service de M. le Professeur Nicolas. Il nous a été permis de suivre cette malade qui, après plusieurs alternatives de guérison et de rechutes, ne fut complètement guérie que plus de deux mois après l'instillation dans son œil d'une goutte de tuberculine. Cette malade souffrait considérablement, à tel point que, souvent, elle ne pouvait dormir. On eut peur jusqu'au moment de sa guérison que les phénomènes

inflammatoires ne prissent un accroissement tel, qu'il pût s'ensuivre la perte de l'œil instillé. Et pourtant cette malade avait eu avant la réaction deux yeux parfaitement sains et n'avait jamais présenté la moindre trace de kératite phlycténulaire.

Ce fait à lui seul est tellement probant qu'il suffirait, dans notre esprit, à faire rejeter à tout jamais l'emploi de l'ophtalmo-diagnostic comme moyen de recherche de la tuberculose.

Mais il n'est pas le seul, et l'histoire de la méthode nous a montré beaucoup d'exemples d'accidents plus ou moins graves.

C'est ainsi que sur dix instillations, M. le professeur Simonin relève une fois de petites lésions marginales de la cornée qui ont mis trois à quatre semaines à guérir. Cinq fois il a constaté des granulations sur la conjonctive ressemblant à celles du trachôme.

M. Lesné, sur 150 instillations faites avec la solution à $1/200$, qu'on suppose mettre à l'abri des phénomènes irritatifs causés par la solution à 1 pour 100, a constaté deux fois des kérato-conjonctivites tenaces.

M. Comby a sur 24 cas des réactions violentes chez les enfants avec la solution à 1 pour 100. Il pense se mettre à l'abri de ces accidents en employant la solution à $1/200$, mais celle-ci ne donne que des réactions légères. M. Lenoble considère cette solution à $1/200$ comme insuffisante pour affirmer ou infirmer un diagnostic de tuberculose.

M. Etienne, sur 105 inoculations chez des vieillards observe 23 réactions intenses avec exsudats

abondants, c'est-à-dire près du quart des sujets soumis à la réaction.

M. Letulle parle de congestions intenses, de conjonctive bulbaire épaissie, très légèrement chémosique, mais hyperhémiee au maximum. Deux fois même il observa la formation de petites ecchymoses sous-conjonctivales.

M. Rénon, sur 28 ophtalmo-réactions, a trois fois des réactions intenses, dont une conjonctivale qui dure quarante-cinq jours, une kératite légère et une kératite interstitielle avec iritis qui dure trois semaines et amène des synéchies.

M. Barbier présente le 6 décembre 1907, à la Société Médicale des hôpitaux, un enfant de treize ans qui a présenté sur les deux yeux des taies en voie de régression. Ces taies sont dues à une kératite grave, consécutive à une instillation d'une goutte de tuberculine à 1/100. Les accidents ont duré six mois.

M. Netter rappelle divers accidents sérieux soignés par des ophtalmologistes de Paris.

M. Trousseau, médecin des Quinze-Vingts, nous signale des cas de réactions graves, compromettants pour l'œil : ceux de Stephenson qui observe des conjonctivites persistant de vingt à quarante jours ; celui de Terrien, qui soigne une conjonctivite pendant deux mois et qui a fini par voir la conjonctivite prendre l'aspect d'une conjonctivite tuberculeuse. A ces faits, M. Trousseau ajoute ceux de sa pratique : conjonctivite phlycténulaire tenace, envahissement total de la conjonctive par des foyers

tuberculeux sur une fillète présentant une tuberculose conjonctivale circonscrite ; aggravation d'une irido-choroïdite tuberculeuse, la vision de cet œil est réduite à la seule perception lumineuse ; kérato-conjonctivite chez une hérédo-syphilitique guérie avec leucome, celui-ci après l'instillation fut aggravé de sorte que la vision pourrait être abolie.

D'autres faits ont été signalés par Schenk, Laperonne, Aubaret et Lafon, Kalt, Aubaret et Magne, Mongour et Brandois.

Les 19 ophtalmo-réactions pratiquées à la clinique de l'Antiquaille ont été faites chez des malades atteints de diverses affections : 7 lupus vulgaires, 1 tuberculose verruqueuse, 2 lupus érythémateux, 1 morphée, 1 angio-kératome, 1 érythrodermie ichthyosiforme, 1 malade atteint d'ulcérations suspectes, 4 psoriasis, 1 syphilide lupoïde.

Pour les lupus vulgaires, il y a eu 4 réactions intenses, 1 réaction moyenne et 1 légère ; la 7^e a été douteuse parce que le malade présentait normalement dans ses deux yeux un état congestif des caroncules et à aucun moment on n'a pu constater dans l'œil instillé une congestion plus intense que dans l'œil non réactionné.

Le cas de tuberculose verruqueuse a donné une réaction positive moyenne, mais retardée, c'était un malade qui, cliniquement, présentait des symptômes de tuberculose pulmonaire.

Un des deux lupus érythémateux qui était aussi un tuberculeux cliniquement, a eu une réaction positive retardée.

Un cas de psoriasis sur les 4 a présenté une réaction positive retardée, quoique le malade n'ait pu être considéré comme tuberculeux cliniquement.

Tous les autres malades ont présenté une réaction négative. Ainsi, sur 10 malades cliniquement tuberculeux, 9 ont présenté une réaction positive, et un seul a présenté une réaction douteuse.

Sur les 9 malades cliniquement non tuberculeux, 8 ont présenté une réaction négative et un une réaction positive.

M. Audéoud faisant une statistique de tous les cas publiés jusqu'au mois d'octobre 1907, trouve que 94 pour 100 des malades cliniquement tuberculeux réagissent positivement, 8 pour 100 des malades non tuberculeux réagissent positivement, et 81 pour 100 des malades suspects donnent une réaction positive.

MM. J. Nicolas et P. Gauthier ont voulu voir les résultats qu'on obtiendrait en faisant chez un même malade et la cuti-réaction et l'ophtalmo-réaction. Ils ont opéré sur 13 malades. Ils leur firent d'abord une ophtalmo-réaction, puis douze jours après une cuti-réaction.

Chez 6 lupus vulgaires, l'ophtalmo-réaction avait donné 5 résultats positifs et 1 négatif. La cuti-réaction a au contraire été positive dans les 6 cas.

Chez un malade atteint de tuberculose verruqueuse, les deux réactions ont été positives.

Chez un lupus érythémateux, la réaction a été moyenne pour l'ophtalmo-réaction et légère pour la cuti-réaction. Un autre lupus érythémateux a donné un résultat négatif par les deux méthodes.

Une érythrodermie ichtyosiforme et 3 psoriasis ont donné tous des résultats négatifs par les deux méthodes.

On voit par ces résultats que les deux méthodes ont donné approximativement les mêmes réactions.

D'une part, toutes les oculo-réactions positives ont donné des cuti-réactions positives également. Dans un cas même où l'ophtalmo-réaction n'avait pas donné de résultat, la cuti-réaction a donné un résultat positif.

Quoique ces résultats aient été obtenus sur un nombre trop restreint de malades, il semble que la cuti-réaction ait une valeur aussi grande que l'ophtalmo-réaction.

Dans tous les cas, il est un fait bien certain et tout à fait évident, c'est que, comme nous l'avons montré précédemment, on peut faire à l'ophtalmo-diagnostic ce terrible reproche: il peut amener, il a amené trop souvent des accidents graves du côté de l'appareil de la vision, accidents quelquefois irrémédiables. Tandis qu'au contraire, la cuti-réaction ne présente absolument pas le moindre danger et donne, comme on peut s'en rendre compte en comparant les résultats des deux méthodes, des résultats aussi exacts que l'ophtalmo-réaction.

Mais les deux méthodes sont susceptibles d'erreurs au point de vue du diagnostic, toutes deux ont donné des résultats positifs dans des cas où, à l'autopsie des malades, on ne trouvait pas la moindre trace de lésion tuberculeuse.

Nous verrons d'ailleurs un peu plus loin qu'on peut faire à la recherche du diagnostic de la tuber-

culose par la tuberculine un autre reproche plus sérieux, c'est celui de donner chez un même sujet une réaction positive lorsqu'elle a été négative une première fois.

M. Debombourg, médecin-stagiaire au Val-de-Grâce, a observé à l'hôpital Desgenettes une série de dix malades syphilitiques; à chacun de ces malades il fit en même temps, et une séro-réaction et une ophtalmo-réaction. Tous ces malades étaient cliniquement des non tuberculeux.

Les cas examinés comprenaient :

1° Une syphilis datant de trois ans, ayant franchi la période secondaire et dont le porteur présentait un chancre mou. Chez ce malade, l'ophtalmo-réaction fut positive et la séro-réaction négative :

2° Cinq syphilis en pleine évolution, avec plaques muqueuses, condylômes, roséole : toutes ont présenté une ophtalmo-réaction positive, la séro-réaction n'a été positive que deux fois, dans un cas avec la solution à 1/10°, dans l'autre avec la solution à 1/5°, les trois autres séro-réactions ont été négatives;

3° Une syphilis dont le début a eu lieu il y a sept ans et qui n'a présenté que le chancre, les deux méthodes donnent un résultat négatif;

4° Enfin, 3 autres syphilis ont eu des ophtalmo-réactions négatives, ainsi que des séro-réactions négatives.

Il est remarquable de constater chez ces malades une aptitude à réagir à la tuberculine, d'autant plus facile, que leur syphilis est plus ancienne. Dans les cas de syphilis secondaire en pleine poussée, on est frappé de la constance de l'ophtalmo-réaction.

Ces réactions ont été positives et d'intensité moyenne, leur apparition a été retardée au troisième jour dans 3 cas, et à la fin du second jour dans les deux autres.

Quant à la séro-agglutination bacillaire, elle a été dans ces cas, une seule fois positive, deux fois douteuse, et sept fois négative.

La séro-réaction positive coïncide avec une oculoréaction positive, et cette unanimité semble indiquer un sujet qui est en même temps que syphilitisé, un tuberculeux latent.

Les deux séro-réactions douteuses ont été obtenues avec le sérum de syphilitiques ayant réagi à la tuberculine, l'un positivement, l'autre négativement.

Ce sont là de simples faits d'observation. Ce qu'il y a de particulier, c'est la constatation de cette aptitude à réagir à la tuberculine chez les syphilitiques, d'autant plus marquée que l'infection progresse, tandis qu'elle fait défaut au début de l'infection.

En l'absence d'autopsie, il est difficile de tirer des conclusions de ces faits.

Toutefois, on peut dire que l'ophtalmo-réaction est négative dans l'accident primitif, qu'elle est positive dans la syphilis secondaire, que lorsqu'elle est positive, elle est toujours retardée.

La conclusion de M. Debombourg, c'est que l'ophtalmo-réaction existerait dans des maladies autres que la tuberculose.

Monsieur Fernand Arloing a d'ailleurs montré que l'ophtalmo-réaction était souvent positive, chez les malades intoxinisés par des agents infectieux tels que

le bacille d'Eberth, le staphylocoque, le bacille grippal le bacille de Löffler.

Nous allons voir maintenant, qu'un certain nombre d'ophtalmo-réactions qui sont une première fois négatives, peuvent à une deuxième ou troisième épreuve devenir positives.

MM. Bonnet et Bérard ont fait à ce sujet une communication à la Société nationale de médecine, séance du 2 décembre 1907.

Les sujets chez lesquels ils ont opéré sont divisés en 2 groupes :

1° Les malades atteints de lésions tuberculeuses certaines ;

2° Les autres.

Les premiers malades sont représentés uniquement par des lupus tuberculeux, des adénites, et des gommes scrofuleuses. Toutes ces malades sont des filles ayant un bon état général, et ne présentant pas de signes pulmonaires.

Dans la deuxième catégorie se trouvent des cas très divers : ces malades ont tous été auscultés à plusieurs reprises, et ont été examinés très sérieusement. Les uns n'ont rien à suspecter, les autres ont eu un frère ou un parent tuberculeux, un autre à eu une pleurésie, qui s'est bien guérie.

Pour ces malades MM. Bonnet et Bérard se sont servis de la tuberculine test de Calmette à 1 pour 100. La réaction a toujours été pratiquée à la même heure, de manière à réaliser autant que possible des conditions constantes et de manière à observer facilement

tous les degrés de la réaction, depuis les réactions douteuses jusqu'aux plus intenses.

Ces auteurs ont opéré sur 42 malades, chez plusieurs d'entre-eux la réaction a été répétée, ce qui fait 65 ophtalmo-réactions.

- 1 chancre syphilitique : réaction négative.
- 8 syphilis secondaires : une positive, 7 négatives.
- 2 syphilis anciennes : toutes deux négatives.
- 7 orchites : toutes négatives.
- 1 rhumatisme blennorrhagique : négative.
- 2 blennorrhagies chroniques : réaction négative.
- 1 psoriasis : négative.
- 1 sporotrichose : négative.
- 1 pyodermite : négative.
- 5 lupus tuberculeux : 2 positives, 1 douteuse, 2 négatives.
- 1 lupus érythémateux : négative.
- 1 adénopathie tuberculeuse généralisée : positive.
- 2 gommes tuberculeuses ulcérées : 1 positive, 1 douteuse.
- 1 ulcération scrofuleuse de guérison récente : négative.
- 3 adénopathies inguinales de cause inconnue : 1 positive, 2 négatives.
- 1 ulcération vulvaire de cause inconnue : négative.
- 1 éruption papuleuse chronique de cause inconnue : négative.
- 2 érythèmes probablement prémycosiques : négatives.
- 1 nourrice saine : négative.

Ces malades ont été divisés en 3 groupes par rapport à la tuberculose.

Dans un premier groupe, les non suspects de tuberculose au nombre de 24 ont donné une seule réaction positive et 23 négatives. La réaction positive avait été retardée; on fit une deuxième épreuve qui fut également positive, mais normale. Parmi les 23 réactions négatives, on fit une deuxième réaction chez 8 d'entre eux, cette réaction fut positive quatre fois, douteuse une fois, négative trois fois. On put faire chez un de ces derniers, une troisième épreuve qui fut positive.

Dans un deuxième groupe, on avait affaire à huit malades tuberculeux : quatre d'entre eux donnèrent une réaction positive, deux autres une douteuse, et les deux derniers une négative. On fit une deuxième épreuve chez les malades qui n'avaient pas réagi positivement une première fois, et on eut quatre réactions positives. Chez les deux malades qui avaient eu une réaction douteuse, la deuxième réaction fut très violente.

Dans le troisième groupe, on opéra sur des malades probablement non tuberculeux. Sur 10 cas de ce dernier groupe, un seul fut positif, les 9 autres négatifs. On fit une deuxième épreuve chez 5 de ces derniers, elle fut positive deux fois, et négative trois fois. On fit enfin une troisième épreuve chez deux d'entre les trois sujets qui n'avaient réagi à aucune des réactions précédentes, et elle fut positive pour tous les deux.

Si nous cherchons à déduire la valeur diagnostique d'une ophtalmo-réaction qui a été faite pour la première fois, nous voyons que sur le groupe des 24 ma-

lades non tuberculeux, elle n'a été positive qu'une fois et cela, après un retard de vingt-quatre heures.

Mais les résultats ont été beaucoup plus discordants dans la série des 8 cas de malades tuberculeux. En effet, l'ophtalmo-réaction ne fut positive que dans la moitié des cas. Dans un quart, elle fut négative, et dans le dernier quart, elle a été douteuse. A quoi tiennent ces différences? Il est difficile de les expliquer. Sur cinq lupus très comparables au point de vue clinique, l'oculo-réaction a été positive deux fois, négative deux fois et une fois douteuse.

M. Bonnet explique ce phénomène en faisant cette supposition, que par moment il peut exister dans le sang plus ou moins de toxines et d'antitoxines, qui peuvent facilement aider ou empêcher la production de la réaction.

En tout cas, ce qu'il y a de bien particulier et qui nous paraît très important, c'est ce fait que des sujets porteurs de lésions nettement tuberculeuses et qui cliniquement sont des tuberculeux, puissent présenter une réaction négative. Peut-être cela peut-il être expliqué par le fait que ces lésions tuberculeuses étaient arrêtées dans leur évolution, et tendaient à un processus de guérison.

En somme, dans les cas examinés, une réaction positive, indiquait presque sûrement la tuberculose, puisqu'elle a manqué chez des malades non suspects; mais une réaction négative ne permettrait pas de rejeter le diagnostic de tuberculose, puisqu'elle a été observée chez un nombre important de malades qui cliniquement étaient des tuberculeux.

On a déjà noté un fait très important, c'est une activité croissante des instillations successives, une sorte d'anaphylaxie sous l'influence de l'ophtalmo-réaction. Cette anaphylaxie a été extrêmement nette dans les cas de M. Bonnet. Dans les cas où une première réaction a été positive, si on eu pratiqué une seconde, celle-ci est plus forte que la première. Dans les cas où une première réaction a été négative, une deuxième épreuve peut donner un résultat positif. Si on pratique une troisième réaction chez un malade ayant eu deux réactions antérieures négatives, elle peut être positive.

Les réactions violentes ont été observées par M. Bonnet chez des malades qui ayant eu une première épreuve négative, ont été réactionnés une seconde ou une troisième fois, il n'a pas observé comme nous une réaction violente d'emblée. Mais il ne veut pas dire pourtant qu'une réaction intense ne puisse se produire à une première épreuve.

Il a constaté que cette anaphylaxie durait plusieurs semaines et plusieurs mois. Ce phénomène a été observé par un certain nombre d'auteurs qui ont discuté sur son mécanisme. Mais personne n'a envisagé les conséquences pratiques de ce fait.

« En effet les nombreuses statistiques et notamment les premières ont été obtenues ainsi : on fait l'épreuve chez un certain nombre de sujets et on a des résultats positifs et négatifs. Quand une réaction négative est observée chez un non tuberculeux, on est content et on s'en tient là. Mais s'il s'agit au contraire d'un tuberculeux qui à une première réaction négative, on

fait une deuxième, une troisième épreuve et on a un résultat positif que l'on ajoute aux autres cas positifs : on fait ainsi de mauvaises statistiques. »

M. Bonnet se demande si l'on a le droit de raisonner de cette manière, et si une deuxième ou une troisième réaction a la même signification qu'une réaction unique.

« On pourrait, grâce à cette anaphylaxie, provoquer une réaction positive artificielle qui ne ferait que révéler la ou les précédentes inoculations de la toxine employée pour l'ophtalmo-réaction. Pour rester sur un terrain pratique, la question est celle-ci : chez un individu, la réaction d'abord négative devient positive à une deuxième ou à une troisième épreuve ; que doit-on conclure au point de vue du diagnostic de la tuberculose ?

Le résultat global a été celui-ci : sur deux cas douteux à une première épreuve, la réaction a été positive à une seconde. Sur 34 cas négatifs à une première épreuve, 15 ont été réactionnés une deuxième fois ; le résultat fut positif chez 8 d'entre eux, douteux chez 1 et négatif chez les 6 derniers. Parmi ces derniers, on fit une troisième épreuve chez trois d'entre eux : on eut trois réactions positives.

Si l'on classe les cas par rapport à la tuberculose, on trouve que sur les 8 tuberculeux, 4 ont une première épreuve négative ; à une seconde épreuve, tous les quatre ont présenté une réaction positive. D'après ce résultat, les tuberculeux réagissent à la deuxième épreuve, et si celle-ci est négative, on est en droit de rejeter la tuberculose. Mais la réciproque ne paraît pas vraie ; ainsi, chez les non suspects qui

avaient eu une première réaction négative, on fit une seconde épreuve chez 8 d'entre eux : on eut 4 résultats positifs, 1 douteux, 3 négatifs; chez ces derniers, une troisième épreuve fut positive.

Donc, si chez des sujets non suspects, on fait deux fois la réaction, on peut avoir plus de la moitié des cas positifs à une seconde épreuve, et la proportion devient encore bien plus considérable à une troisième épreuve. Il y a donc là un désaccord avec la clinique, ce qui n'existait pas pour la première catégorie de malades : une première réaction donne 4 % de résultats positifs et une deuxième épreuve donne déjà 50 % de résultats positifs chez les non tuberculeux.

« Il est évident que nos conclusions sont valables spécialement pour les conditions dans lesquelles nous sommes trouvés, et il faut multiplier les essais pour généraliser. Ces réserves faites, on peut conclure :

1° Quand la première réaction est positive, la tuberculose est probable; si elle est négative, on n'est pas autorisé à nier la tuberculose;

2° Quand elle est deux fois négative, il est probable que le sujet n'est pas tuberculeux;

3° Si la réaction est négative d'abord, positive ensuite, on ne peut en déduire des conclusions précises.

Le 9 mars 1908, M. Bonnet, à la Société nationale de médecine de Lyon, parle d'un malade atteint de syphilis secondaire grave, chez lequel une première réaction, négative le 17 septembre, avait été positive intense deux mois après. A l'autopsie, il n'y avait pas trace de tuberculose.

M. Fritz Lévy, à la Société de médecine interne de Berlin, a trouvé, sur une statistique très étendue, que lorsque la première réaction est négative, elle est positive dans les trois quarts des cas à une seconde épreuve.

Cette nouvelle notion des conditions dans lesquelles se produit ou ne se produit pas l'ophtalmo-réaction, paraît diminuer de beaucoup l'importance de cette méthode comme moyen de diagnostic de la tuberculose.

Il y a quelques jours, le 23 juin, M. le professeur agrégé Paul Courmont, à la Société médicale des Hôpitaux de Lyon, a fait une communication sur la valeur comparative de la séro-réaction et de l'ophtalmo-réaction.

Ses recherches ont porté sur 46 malades, qui tous étaient des vieillards. A chacun de ces malades, on fit successivement une séro-réaction, puis une ophtalmo-réaction. Ces malades ont été choisis parmi des sujets indemnes de toute affection aiguë en évolution, de manière à éviter toutes les causes d'erreur.

Chez 24 malades, la séro-réaction, ainsi que l'oculo-réaction, furent toutes deux positives.

Pour les autres malades, 2 cas se sont présentés : ou bien la séro-réaction seule a été positive et l'oculo-réaction négative, ou bien la séro-réaction a été absente et l'oculo-réaction présente.

Quand la séro-réaction est seule positive et l'ophtalmo-réaction seule négative, M. Paul Courmont dit que l'on a affaire à un tuberculeux dont les lésions

pulmonaires sont arrêtées dans leur évolution. Ce fait a été vérifié par lui dans trois autopsies où les sommets étaient fibreux.

Quand, au contraire, on observe une séro-réaction négative et une oculo-réaction positive, c'est que l'on a affaire à une tuberculose active.

M. le professeur Weill dit que, dans son service, presque tous les enfants à qui l'on a fait une oculo-réaction ont eu une réaction positive; aussi il se range du côté de M. Delorme et dit que l'ophtalmo-diagnostic de la tuberculose par la méthode de Calmette n'a aucune valeur clinique, puisque indistinctement tous les malades de son service, qu'ils aient été cliniquement tuberculeux ou non, ont présenté une réaction positive.

M. Bonnet dit que chez des adultes atteints tous de lupus tuberculeux absolument comparables, la réaction a été positive dans un tiers des cas, douteuse dans un autre tiers et négative dans le dernier tiers.

M. J. Lépine dit qu'il a eu deux lupus, qui ont présenté une réaction négative.

A la même séance, M. F. Arloing présente une note sur l'ophtalmo-réaction et la tuberculino-thérapie : il rappelle 2 cas sur 4 cas traités par des injections de tuberculine. de rappel de l'ophtalmo-réaction par ce moyen thérapeutique; ces deux cas ont été observés par M. Reynaud.

M. F. Arloing lui-même a observé une fois, sur 3 de ces malades, le rappel de l'ophtalmo-réaction sous l'influence de l'injection thérapeutique de tuberculine.

Il croit que ce phénomène est dû à l'intoxinisation de l'organisme, par la toxine tuberculeuse.

Des expériences de M. Paul Courmont, il résulterait donc ce fait : qu'une ophtalmo-réaction positive indiquerait une tuberculose latente, tandis qu'une réaction négative indiquerait l'arrêt et même la guérison du processus tuberculeux.

CONCLUSIONS

I.

Dans l'étude comparative de la cuti-réaction et de l'ophtalmo-réaction, nous voyons que la première méthode donne des résultats aussi exacts que ceux de la seconde.

II.

La cuti-réaction présenterait en outre l'avantage de ne jamais amener de complications graves, reproche que l'on peut faire à l'ophtalmo-réaction qui, trop souvent, produit des lésions importantes de l'œil.

III.

L'ophtalmo-réaction n'est pas une méthode sûre de diagnostic de la tuberculose ; souvent, chez des malades cliniquement tuberculeux, elle donne des résultats négatifs, tandis que chez des malades cliniquement sains, elle donne des résultats positifs. De plus il a été prouvé que dans certaines affections aiguës causées par des agents infectieux doués de propriétés vasodilatatrices, l'ophtalmo-diagnostic donne des réactions positives en dehors de toute lésion tuberculeuse.

IV.

Des malades qui ont présenté une première ou une deuxième fois des réactions négatives, présentent presque toujours, à une troisième épreuve, des réactions positives, quoique n'étant nullement des tuberculeux.

V.

Les deux méthodes, cuti-réaction et ophtalmo-réaction, pourraient peut-être venir en aide à la clinique pour affirmer la guérison de la tuberculose chez des malades qui, ne présentant cliniquement plus de symptômes, et qui, ayant eu antérieurement des réactions positives, présenteraient au moment de leur guérison clinique, des réactions négatives.

VI.

Certaines dermatoses, en dehors de celles qui sont nettement tuberculeuses, peuvent présenter soit une cuti-réaction, soit une ophtalmo-réaction positive, sans que, dans l'état actuel de nos connaissances, on puisse affirmer leur nature tuberculeuse.

Le Président de la Thèse,
J. NICOLAS

Vu :
Le Doyen,
L. HUGOUNENQ

Vu et permis d'imprimer :

LYON, LE 3 JUILLET 1908.

Le Recteur Président du Conseil de l'Université,
P. JOUBIN

BIBLIOGRAPHIE

- ABRAMI et BURNETT. — Réaction cutanée à la tuberculine chez l'homme adulte. — *Société de Biologie*, 19 juillet 1907.
- F. ARLOING. — Oculo-réaction. — *Lyon Médical*, 12 janvier 1908. — L'oculo-réaction est-elle spécifique? *Société de Biologie*, 25 janvier 1908. — Oculo-réaction et tuberculinothérapie. — *Société médicale des hôpitaux de Lyon*, 23 juin 1908.
- F. ARLOING et DUMAREST. — Ophtalmo-réaction à la tuberculine, ses modalités, phénomènes concomitants. — *Province médicale*, 12 octobre 1907.
- ARTIGUES. — Oculo-réaction à la tuberculine. — *Bulletin médical de l'Algérie*, 15 novembre 1907.
- AUBARET et LAFON. — L'oculo-réaction, caractères cliniques. — *Gazette hebdomadaire des Sciences médicales de Bordeaux*, 4 août 1907.
- AUBARET et MAGNE. — Ophtalmo-réaction, nouveaux essais sémiologiques. — *Journal de médecine de Bordeaux*, 25 août 1907.
- AUDÉOUD. — *Revue médicale de la Suisse romande*, octobre 1907.
- BARBIER. — Ophtalmo-réaction. — *Bulletin de la Société médicale des hôpitaux*, 6 décembre 1907.
- BAZY. — De l'ophtalmo-réaction à la tuberculine en chirurgie. — *Société de chirurgie*, 31 juillet 1907.

- BONNET. — Ophtalmo-réaction. — *Société nationale de médecine*, 9 mars 1908.
- BONNET et BÉRARD. — Communication à la *Société nationale de médecine*, 2 décembre 1907.
- CALMETTE. — *Académie des Sciences*, 17 juin 1907. — Ophtalmo-réaction à la tuberculine. *Presse médicale*, 19 juin 1907. — Communication à l'*Académie de Médecine*, 14 janvier 1908. — Au sujet de l'ophtalmo-réaction dans l'armée, 4 février 1908.
- CALZOLAJI. — Ophtalmo-réaction. — *Gazetta degli ospedali*, 11 août 1907.
- CHAUFFARD. — Communication à la *Société médicale des hôpitaux*, 22 novembre 1907.
- CITRON. — Ophtalmo-réaction bei tuberculose. — *Berliner Klinische Wochenschrift*, 19 août 1907.
- COMBY. — Ophtalmo-réaction chez les enfants. — *Société médicale des hôpitaux*, 19 juillet 1907. — *Bulletin médical*, 20 novembre 1907.
- COURMONT P. — Ophtalmo-réaction et sero-réaction. — *Société médicale des hôpitaux de Lyon*, 23 juin 1908.
- DEBOMBourg. — De l'aphtalmo-réaction à la tuberculine en médecine humaine. — *Thèse de Lyon*, 16 octobre 1907.
- DELORME. — Ophtalmo-diagnostie dans l'armée. — *Académie de Médecine*, 21 janvier 1908.
- DENYS. — Ophtalmo-réaction. — *Revue internationale de la tuberculose*, octobre 1907.
- DERSCHIED. — Oculo - diagnostic. — *Journal médical de Bruxelles*, 1907. N° 29.
- DUFour. — Cuti-réaction chez les enfants. — *Bulletin de la Société médicale des hôpitaux*, 14 juin 1907.

DUFOUR et BRUSLÉ. — Ophtalmo-réaction. — *Société médicale des hôpitaux*, 26 juillet 1907.

FERRAND et LEMAIRE. — Etude clinique et histologique de la cuti-réaction. — *Presse médicale*, 28 septembre 1907.

GRASSET et RIMBAUD. — Ophtalmo-réaction à la tuberculine, premières applications. — *Province médicale*, 13 juillet 1907.

LABBÉ. — *Société médicale des hôpitaux*, 22 novembre 1907.

LÉPINE J. — Ophtalmo-réaction en psychiatrie. — *Société de Biologie*, 27 juillet 1907.

LÉPINE et CHARPENEL. — Nouvelles recherches sur l'ophtalmo-réaction chez les aliénés. — *Société de Biologie*, 12 octobre 1907. — Ophtalmo-réaction, variations et anomalies. — *Société de Biologie*, 19 octobre 1907.

LESNÉ. — *Société médicale des hôpitaux*, 20 novembre 1907.

LESIEUR, CHARLIER et BONNET. — Ophtalmo-réaction, 200 cas. — *Société médicale des hôpitaux de Lyon*, 12 novembre 1907.

LETULLE. — L'ophtalmo-réaction. — *Société de Biologie*, 22 juin 1907. — Sa valeur sémiologique dans la tuberculose pulmonaire. — *Presse médicale*, 3 juillet 1907.

MARIE. — Ophtalmo-réaction chez les aliénés. — *Congrès de neurologie de Genève*, août 1907.

MARIE et BOURILHET. — Ophtalmo-réaction chez les aliénés. — *Bulletin médical*, 7 août 1907.

MANTOUX. — *Congrès de médecine*, 14-16 octobre 1907.

MÉTRAUX. — Ophtalmo-réaction chez les enfants. — *Revue médicale de la Suisse romande*, août 1907.

MONGOUR et BRANDOIS. — Cytologie de l'exsudat de l'ophtalmo-réaction. — *Bulletin médical*, 6 septembre 1907.

- MONTAGNON. — L'Ophtalmo-réaction. — *Province médicale*, 20 juillet 1907.
- NETTER. — Communication à la *Société médicale des hôpitaux*, 22 novembre 1907.
- NICOLAS et GAUTHIER. — Cuti-réaction et Ophtalmo-réaction. — *Annales de dermatologie et de syphiligraphie*, décembre 1907.
- OLMER et TERRAS. — Cuti-réaction et Ophtalmo-réaction. *Presse médicale*, 18 septembre 1907.
- PAUKOW. — Das altuberkulin Koch als diagnosticum. — *Zentralblatt fur Gynecologie*, 1907. N° 42.
- PROUFF. — Ophtalmo-diagnostic. — *Gazette des hôpitaux*, 4 août 1907.
- SCHENK et SEIFERT. — Die diagnostische Bedeutung der Opht-réact. — *Munsch-médiz-Wochenschrift*, 2 nov. 1907.
- SCHERB. — Opht.-réact. — *Congrès de médecine de Paris*, 14-16 octobre 1907.
- SICARD. — *Société médicale des hôpitaux*, 28 juin 1907.
- SIMONIN. — *Société médicale des hôpitaux*, 22 novembre 1907.
- TROUSSEAU. — Dangers de l'ophtalmo-réaction. — *Journal de médecine et de chirurgie pratique*, 10 janvier 1908.
- VALLÉE. — Cuti-réact.. *Académie des Sciences*, 17 juin 1907.
- VON PIRQUET. — Ophtalmo-réaction, 300 enfants. — *Berliner Medizinische Gesellschaft*, 15 mai 1907.
- WOLFF-EISSNER. — Ophtalmo-réaction à la tuberculine. — *Société de médecine de Berlin*, 3 juin 1907.

